2021
金沢大学十全医学会
総会・学術集会

開催期日：6月22日（火）
開催場所：金沢大学十全講堂

お問い合わせ
金沢大学十全医学会
TEL：076-265-2131　FAX：076-234-4208
E-mail：kenkyu@adm.kanazawa-u.ac.jp

Program

§総会

【議長：会長　土屋弘行】

12：40 - 13：00

Ⅰ．会長挨拶

Ⅱ．庶務報告

Ⅲ．会計報告（決算・予算）

Ⅳ．編集報告

§金沢大学十全医学賞・十全医学奨励賞受賞記念講演

【進行：集会理事　華山力成】

13：00 - 14：15

授与式　　会長挨拶

受賞講演　**第16回 金沢大学十全医学賞**

「再生不良性貧血における分子病態の解明と
診断・治療のバイオマーカーの開発」

金沢大学附属病院　高密度無菌治療部　助教　　細川 晃平　先生

第17回 金沢大学十全医学賞

「大脳皮質におけるゲノム編集技術開発と
それを用いた高等哺乳動物の脳発達機構の解明」

金沢大学医薬保健研究域医学系脳神経医学　准教授　　新明 洋平　先生

第1回 十全医学奨励賞

「肉腫の転移浸潤メカニズムの解明と新規治療の開発」

金沢赤十字病院　整形外科　副部長　　樋口 貴史　先生

（休憩 15分）

§ 学術集会　『 生体リズム・睡眠研究の最前線 』

【進行：集会理事　華山力成】

【開会挨拶・座長：集会理事　篁　俊成】

14：30 - 14：55　**「末梢体内時計障害の病態解明と治療法の開発」**

金沢大学医薬保健研究域医学系　細胞分子機能学　教授　安藤　仁　先生

14：55 - 16：05　**「生体リズムの分子機構」**　京都大学名誉教授　岡村　均　先生

（休憩 15分）

【座長・閉会挨拶：集会理事　河崎洋志】

16：20 - 16：45　**「中枢概日時計の神経メカニズム」**

金沢大学医薬保健研究域医学系　統合神経生理学　教授　三枝 理博　先生

16：45 - 17：55　**「睡眠覚醒の謎に挑む」**

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構（WPI-IIIS）　機構長　柳沢 正史　先生

〈第16回 金沢大学十全医学賞受賞〉　（総説：金沢大学十全医学会雑誌128巻3号 掲載）

再生不良性貧血における分子病態の解明と診断・治療のバイオマーカーの開発

Understanding the molecular mechanisms of acquired aplastic anemia: Toward development of biomarkers for diagnosis and optimal treatment

金沢大学附属病院　高密度無菌治療部　助教
細　川　晃　平

再生不良性貧血 (aplastic anemia, AA) は血液中の白血球，赤血球，血小板のすべてが減少する造血不全である．AAでは，血液を産生する骨髄組織は多くの場合脂肪に置き換わっており，血球が十分作られなくなっている．大部分は後天性で，そのうち90％以上が原因不明の特発性である．特発性AAの約70％は，抗胸腺細胞グロブリンやシクロスポリンなどの免疫抑制療法によって改善する．このため，AAは一種の自己免疫疾患であり，造血幹・前駆細胞 (HSPC) 上の自己抗原を認識する細胞傷害性T細胞 (CTL) が何らかのきっかけによって誘導される結果，発症すると考えられている．造血幹細胞移植によってAAが治癒するという事実は，AAが造血支持組織ではなく，造血幹細胞・免疫細胞の異常によって起こる疾患であることを示している．しかし，AAが稀な疾患であることに加え，発症時にHSPCが枯渇しているため，CTLの標的抗原を同定することは困難である．

AAにおける自己免疫機序の病態への関与については，自己反応性のCTLによって，HSPCが攻撃される結果，骨髄の低形成を引き起こすという仮説が広く支持されている．特に，造血抑制性のサイトカインであるインターフェロン (IFN) -γを産生するCD8陽性T細胞が重要なエフェクター細胞として知られている[1]．シクロスポリン依存性AA患者の末梢血では，*HLA-B*40:02*拘束性にHSPCを傷害するCTLの存在が証明されている．しかし，T細胞の活性化に関わる分子機序については不明な点が多い．AA患者の末梢血T細胞においてmiR-145-5pやmiR-126-3pなどのmiRNAの発現低下が認められ，これらは免疫抑制療法によって回復すること，またこれらのmiRNAがMYCやPIK3R2などを介してT細胞の増殖・活性化や，IFN-γを始めとする造血抑制性サイトカインの産生亢進に関わっていることが明らかになっている[2]．

このような自己免疫による造血傷害機序が存在する中で，AA患者の約半数で認められるGPIアンカー型膜蛋白を欠損した発作性夜間血色素尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH) 形質の血球 (PNH型血球) や，HLAクラスIアレル欠失血球，さらには*SLIT1*変異白血球の存在は，免疫学的な攻撃を免れるか，あるいは優先的に活性化されたHSPCが造血を支持していることを示している．Single nucleotide polymorphism (SNP) アレイ解析の結果，6pLOHにより片親由来のHLAハプロタイプを欠失した血球がAA症例の約13%に検出された[3]．6pLOHは，HLAハプロタイプ半合致造血細胞移植後に再発した急性骨髄性白血病 (acute myeloid leukemia: AML) や，様々な癌細胞などで見出される体細胞変異である．6pLOHの結果，ミスマッチHLAハプロタイプや腫瘍抗原を提示するHLAアレルを欠失させた腫瘍細胞は，CTLの免疫学的監視から逃れ，増殖できるようになる．我々は，6pLOH(+) のAA患者では，欠失した側のHLAクラスIに*HLA-A*02:01, A*02:06, A*31:01*および*B*40:02*のアレルを保有する頻度が有意に高いことを見出した[3]．この6pLOH(+) 白血球は，HLAを欠失させたHSPCがCTLからの攻撃を免れて産生することから，AAがCTLによって発症することを示すもっとも強い証拠と考えられる (図1)．また，AAでは様々な炎症性サイトカインの影響によりHSPCにおいてSlit1が誘導され，Slit1はautocrineまたはparacrineに自身の造血を負に調節していることが示唆された．その一方で，*SLIT1*変

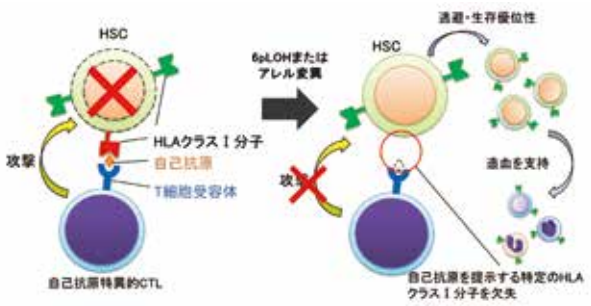


図1. HLAクラスⅠアレルを欠失した造血幹細胞の細胞傷害性T細胞からのエスケープ

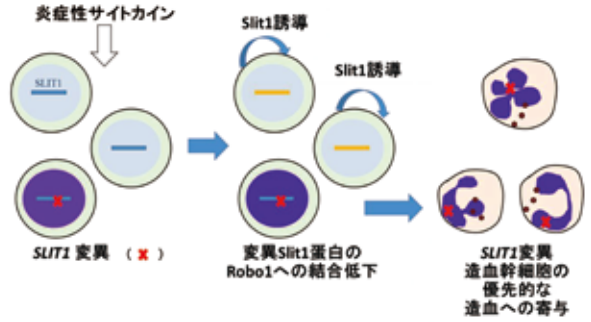


図2. 再生不良性貧血における*SLIT1*変異造血幹細胞によるエスケープ造血

異細胞は変異Slit1がRobo1への結合が弱いことから，自分自身を抑制することができず，結果的に優先的に造血に寄与するというメカニズムが明らかになった (図2)[4].

AAでは4-15％の患者に染色体異常が認められる．13番染色体長腕欠失 (del[13q]) を伴う骨髄不全は高率にPNH型血球の増加を伴い，そのほとんどは免疫抑制療法によって改善する良性の骨髄不全である[5]. 一方，monosomy 7のようにMDS/AMLへの移行が高率にみられる予後不良の核型もある．こうした染色体異常や6pLOHの存在は，AAのような良性疾患においてもクローン性造血が起こっていることを示している. 近年，次世代シークエンサーを用いたゲノム解析が試みられ，AAにおけるクローン性造血については体細胞変異の観点からも検討されてきたが，その経時的挙動，またMDSやAMLとの関連は不明であった．そこで，439例のAA症例に対して次世代シークエンサーを用いた網羅的遺伝子解析を実施した．その結果，AA患者の36% (156/439) に遺伝子変異を認めた. 検出された体細胞変異の頻度は*BCOR/BCORL1* (併せて9.3%)，*DNMT3A* (8.4%)，*PIGA* (7.5%)，*ASXL1* (6.2%) の順に高かった. 個々の変異を有する細胞が経時的にどのように変化するかは予測することが困難であるが，*DNMT3A*，*ASXL1*変異を有する患者では，これらの変異を持つ細胞が継時的に増加して白血病を発症し，予後不良の傾向が認められる. 一方，*PIGA*，*BCOR*，*BCORL1* 変異を有する患者では，これらの変異を持つ細胞の割合は不変かまたは消失する傾向があり，予後も良好であった[6]. 以上より，AAにおける体細胞変異は，染色体異常や6pLOHと同様に，これらの変異を伴ったクローン性造血が存在していることを示しており，変異遺伝子の種類によってその臨床的意義が異なることが示された.

miRNAは細胞内のみならず，細胞外にも検出される．細胞外miRNAはマイクロベシクルやエクソソーム内に存在し，血清，血漿，脳脊髄液や尿などの様々な生体液から検出されることが分かっている．これらの細胞外miRNAは安定に存在していることから，様々な疾患において診断・治療のバイオマーカーとして有用である．これらの背景から，重症のAA患者の血漿を対象としてmiRNAの発現解析を行い，AAに特有のmiRNA発現パターンがあるかを検討した．その結果，miR-1の低下とmiR-146b-5p・miR-150-5pの増加が，AAに関連する独立した因子であった．免疫抑制療法後では，治療によって正常化していた．さらに，治療により造血が回復した患者 (約60%) と治療による奏効が認められなかった患者 (約40%) を別々に比較したところ，miR-150-5pの発現低下は前者では認められたものの，後者では認められなかった. 以上から，血漿のmiRNA解析は，AAの診断に有用であり，その一部が治療反応性のマーカーとして使用できる可能性がある[7].

しかし，現時点でAAの発症に関わるCTLの標的となる自己抗原は未だに見いだされていない. 今後，HLA欠失アレルに提示されている自己抗原や，それを認識するCTLを解析することによってAAの免疫病態の解析が進み，さらにはそれが特異的な治療法の開発につながることが期待される. 現在，我々はiPS細胞から誘導したHSPCを標的として，正常HSPCを傷害するが，特定のHLAクラスⅠアレルを欠失したHSPCを傷害しないCTLを単離し，そのエピトープの同定を試みている. 今後も研究を発展させ，AAの病態解明と治療法開発につなげていきたい.

参　考　文　献

1）Hosokawa K, Muranski P, Feng X, et al. Memory Stem T Cells in Autoimmune Disease: High Frequency of Circulating CD8+ Memory Stem Cells in Acquired Aplastic Anemia. J Immunol 2016;196:1568-78.

2）Hosokawa K, Muranski P, Feng X, et al. Identification of novel microRNA signatures linked to acquired aplastic anemia. Haematologica 2015;100:1534-45.

3）Katagiri T, Sato-Otsubo A, Kashiwase K, et al. Frequent loss of HLA alleles associated with copy number-neutral 6pLOH in acquired aplastic anemia. Blood 2011;118:6601-9.

4）Hosokawa K, Mizumaki H, Elbadry MI, et al. Clonal hematopoiesis by SLIT1-mutated hematopoietic stem cells due to a breakdown of the autocrine loop involving Slit1 in acquired aplastic anemia. Leukemia 2019.

5）Hosokawa K, Katagiri T, Sugimori N, et al. Favorable outcome of patients who have 13q deletion: a suggestion for revision of the WHO ‘MDS-U’ designation. Haematologica 2012;97:1845-9.

6）Yoshizato T, Dumitriu B, Hosokawa K, et al. Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis in Aplastic Anemia. N Engl J Med 2015;373:35-47.

7）Hosokawa K, Kajigaya S, Feng X, et al. A plasma microRNA signature as a biomarker for acquired aplastic anemia. Haematologica 2017;102:69-78.

Profile

細川　晃平（ほそかわ　こうへい）

略歴

2007年 3月　金沢大学医学部　卒業
2007年 4月　虎の門病院内科　初期臨床研修
2009年 4月　金沢大学附属病院　血液内科入局
2012年 9月　金沢大学院医学系研究科　卒業 (早期学位取得)
2013年10月　米国国立衛生研究所 (NIH/NHLBI)　客員研究員
2017年 4月　金沢大学附属病院　血液内科　特任助教
2018年 4月　金沢大学附属病院　高密度無菌治療部　助教

〈第17回 金沢大学十全医学賞受賞〉　（総説：金沢大学十全医学会雑誌129巻3号 掲載）

大脳皮質におけるゲノム編集技術開発とそれを用いた高等哺乳動物の脳発達機構の解明

Establishment of genome editing technology for the cerebral cortex, and elucidation of developmental mechanisms of the brains in higher mammals using the technology

金沢大学医薬保健研究域医学系脳神経医学　准教授
新　明　洋　平

大脳皮質は思考や情動など様々な高次脳機能を司る脳部位であり，ヒトでは中脳や間脳を覆うほどの大きさを占める．ヒト大脳皮質の注目すべき特徴として大脳皮質が肥大していることに加え，大脳皮質表面に明瞭な脳回が存在することである．大脳皮質の脳回は進化の過程で獲得された脳構築であり，哺乳動物の中には脳回を持つ動物と脳回を持たない動物が混在する．実際，マウスやラットなどの大脳には脳回は存在しないが，ヒト，サル，クジラ，フェレットなどの大脳には脳回が存在する．進化の過程で脳回を獲得したことにより大脳皮質の表面積が増加し，一定容積の頭蓋内により多くの神経細胞を持つことが可能となったと考えられている．したがって，進化における脳回の獲得は高次脳機能の発達の基盤であると考えられている．

イタチ科に属するフェレットは，脳回に加えて眼優位性カラムなど高等哺乳動物に特徴的な発達した脳神経構築を持つことから古くから形態学的および生理学的研究に多く用いられてきた．一方で，フェレットにおいて分子遺伝学的解析手法が確立されていなかったため，脳回形成に関わる分子メカニズムについてはほとんど解析されていなかった．私が所属する脳神経医学分野では，世界に先駆けてフェレットにおいて子宮内電気穿孔法を用いた遺伝子導入系を確立した[1]．子宮内電気穿孔法とは，子宮の外から胎仔の脳内にプラスミドDNAを注入し，子宮の外側から電気パルスを与えることによりプラスミドDNAを脳内の細胞に導入する手法である．私たちは，CRISPR/Cas9と子宮内電気穿孔法を組み合わせることにより，大脳皮質で効率の良い遺伝子ノックアウト法の確立に成功した（図A）[2,3]．実際，ヒト滑脳症の原因遺伝子である*Cdk5*遺伝子をノックアウトすると，期待通りに，脳回形成の異常が観察された（図B）[3]．

私たちは，これらの独自に開発を進める技術を用いて脳回形成機構の解明に取り組んでいる．脳回を持たない齧歯類の大脳皮質に比べて脳回を持つ霊長類の大脳皮質では，上層の神経細胞数が大きく増大したことが知られている．そのため，この上層神経細胞数の増大が脳回の出現に重要であったとする可能性を考えた．そこで，大脳皮質の層特異的に神経細胞の移動を阻害することにより，どの層の神経細胞の脳表への移動が脳回形成に重要であるかを調べた．その結果，大脳皮質下層の神経細胞よりも上層の神経細胞の移動が脳回形成により重要であることが明らかとなった[3]．つまり，上層の神経細胞の移動による脳表面の拡張が脳回形成に重要なプロセスであると考えられた．

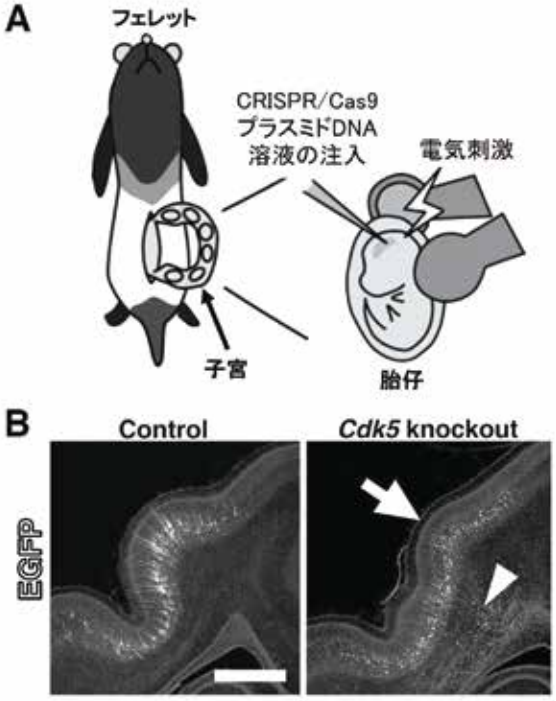


図　フェレット大脳皮質特異的な遺伝子ノックアウト法とそれを用いたCdk5遺伝子のノックアウト
(A) 子宮の外から胎仔の脳内にCRISPR/Cas9プラスミドDNAを注入し，子宮の外側から電気パルスを与えることによりプラスミドDNAを脳内の細胞に導入する．(B) コントロールにおいてGFP陽性細胞は正常に皮質板に移動し，脳回形成に異常は見られなかった．一方，Cdk5に対するCRISPR/Cas9プラスミドDNAを導入した大脳では，神経細胞の移動障害（矢頭）に加えて脳回形成が阻害された（矢印）．スケールバー：1 mm.

大脳皮質の神経細胞は，脳発生期に出現する神経前駆細胞から産出される．実際，マウス大脳皮質の発生において，放射状グリア細胞 (RG) や中間型前駆細胞 (IPC) などの神経前駆細胞が重要な役割を果たすことが明らかにされている．さらに，ヒト，サル，フェレットなどの高等哺乳動物では，第3の神経前駆細胞，oRG (outer radial glia) 細胞が存在することが示されている．重要なことに，脳回を持たない大脳に比べて脳回を持つ大脳では，より多くのIPCやoRGが存在することから，脳回形成におけるこれら神経前駆細胞の役割が注目されていた．私たちは，フェレットにおいてoRGとIPCが上層神経細胞の産出と脳回形成に重要であることを示した[4]．さらに最近，私たちは，Shhシグナルが進化におけるoRGの増加に重要であることを明らかにしている[5]．

このように私たちの研究により，高等哺乳動物での遺伝子改変技術の開発が進展しており，今後，高等哺乳動物の脳研究が飛躍的に進むことが期待できる．また，フェレットは，脳回以外にも高等哺乳動物に特徴的な脳構造を有する．最近私たちは，フェレット大脳皮質においてヒトやサルなどの高等哺乳動物に特徴的な神経回路である短連合線維が数多く存在することを報告した[6]．このように，フェレットは高等哺乳動物の脳神経回路の研究においても極めて有用なモデル動物になる．私は神経回路形成を制御する新規遺伝子Draxinを独自に発見し，マウスを用いてその役割を明らかにしてきた[7,8]．今後はフェレットを用いたDraxinの解析を切り口として，高等哺乳動物における回路形成およびその異常疾患病態の解析を進めたい．

参 考 文 献

1）Kawasaki, H., Iwai, L. & Tanno, K. Rapid and efficient genetic manipulation of gyrencephalic carnivores using in utero electroporation. *Mol. Brain* 5, 24, (2012).

2）Shinmyo, Y. *et al.* CRISPR/Cas9-mediated gene knockout in the mouse brain using in utero electroporation. *Sci. Rep*. 6, 20611, (2016).

3）Shinmyo, Y. *et al*. Folding of the cerebral cortex requires Cdk5 in upper-Layer neurons in gyrencephalic mammals. *Cell Rep*. 20, 2131-2143, (2017).

4）Matsumoto, N., Shinmyo, Y., Ichikawa, Y. & Kawasaki, H. Gyrification of the cerebral cortex requires FGF signaling in the mammalian brain. *eLife* 6, e29285, (2017).

5）Matsumoto, N., Tanaka, S., Horiike, T., Shinmyo, Y. & Kawasaki, H. A discrete subtype of neural progenitor crucial for cortical folding in the gyrencephalic mammalian brain. *eLife* 9, (2020).

6）Saito, K. *et al*. Characterization of the inner and outer fiber layers in the developing cerebral cortex of gyrencephalic ferrets. *Cereb. Cortex* 29, 4303-4311, (2019).

7）Islam, S. M. *et al*. Draxin, a repulsive guidance protein for spinal cord and forebrain commissures. *Science* 323, 388-393, (2009).

8）Shinmyo, Y. *et al*. Draxin from neocortical neurons controls the guidance of thalamocortical projections into the neocortex. *Nat. Commun*. 6, 10232, (2015).

Profile

新明　洋平（しんみょう　ようへい）

略歴

2005年3月	徳島大学大学院工学研究科機能システム工学専攻　博士後期課程修了	
2005年4月	熊本大学発生医学研究センター	COEリサーチアソシエイト
2006年4月	熊本大学大学院医学薬学研究部	助手
2007年4月	熊本大学大学院医学薬学研究部	助教
2014年4月	金沢大学医薬保健研究域医学系	准教授

〈第1回 十全医学奨励賞〉　(総説：金沢大学十全医学会雑誌129巻3号 掲載)

肉腫の転移浸潤メカニズムの解明と新規治療の開発

Mechanism of metastasis and new treatment development in sarcoma

金沢赤十字病院整形外科
樋　口　貴　史

は　じ　め　に

肉腫 (sarcoma) は骨や筋肉などの非上皮細胞に発生する悪性腫瘍で，希少がんに該当する．その組織型は50種類以上あり，全身に発生し，年齢を問わず発生するため，多種多様な臨床像を呈する．分子標的薬や免疫療法の開発に伴い治療成績が向上しているメジャー癌と違い，肉腫は多様性のある希少がんという特徴から，新規治療の開発が進行しないことが問題である．また，肉腫は癌よりも増殖が緩徐であることが多く，転移や再発を制御することが，予後を左右する鍵となりうるが，肉腫では，細胞の増殖や転移のメカニズムが十分に明らかにされていない．今回，我々が肉腫に対する新しい治療標的や増殖・転移メカニズムを解明すべく行ってきた研究の中で，ドラッグリポジショニングを活用した治療法の開発や患者由来組織による動物モデルを使用した解析について発表する．

1. 非ステロイド性消炎鎮痛薬 (Non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs) によるPPARγ活性化と軟骨肉腫に対する抗腫瘍効果の解析

Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARγ) は，主に脂肪細胞で発現し，脂肪分化を制御する転写因子であるが，悪性腫瘍でも発現亢進を認めることから，PPARγを標的とした悪性腫瘍治療の可能性が報告されている．我々はNSAIDsの一つであるzaltoprofenに強いPPARγ活性能を有することを見出した[1]．また，軟骨肉腫細胞において，zaltoprofenがPPARγの上流転写因子であるC/EBPsを誘導することでPPARγの発現を誘導することを明らかにした (図1)．続いて，軟骨肉腫細胞において，zaltoprofenによるPPARγを標的にした抗腫瘍効果を解析した結果，zaltoprofenがPPARγ依存性に軟骨肉腫細胞の増殖能，浸潤能，遊走能を抑制することを明らかにした[1]．さらにzaltoprofenが，がん抑制タンパクであるp21, p27, p53をPPARγ依存性に誘導することで増殖能を抑制することを見出した (図1)．軟骨肉腫マウスモデルにおいても，zaltoprofenを投与した群で有意に腫瘍増殖が抑制され，腫瘍壊死を認めることを明らかにした．また，細胞浸潤・遊走能の抑制メカニズムとして，zaltoprofenがPPARγ依存性に，癌細胞の浸潤過程に関与するmatrix metalloproteinase-2 (MMP2) の分泌を抑制することを見出した (図1)[1]．MMP2の発現が，軟骨肉腫細胞の遊走・浸潤に関わることは，これまでに報告されておらず，その重要性とその上流でPPARγが関与していることを初めて明らかにした[1]．

2. PPARγアゴニストによる骨肉腫の治療抵抗性の改善効果の解析

骨肉腫は1番多い原発性悪性骨腫瘍であるが，発生数は本邦で年間約200人に過ぎず，新規治療の開発が進まない稀少がんである．今でも使用可能な薬剤は数種類に限られており，標準治療薬の効果が乏しい場合や再発・転移を認める例では，予後は不良である．我々は治療抵抗性の骨肉腫の患者由来組織同所移植モデルを用いた解析で，PPARγのアゴニスト (pioglitazone) を標準治療薬のdoxorubicinに併用することで，腫瘍増殖を有意に抑制し，骨肉腫の薬剤耐性を克服する可能性を見出した．さらに，その機序として，PPARγアゴニストが薬剤耐性化機構の一つであるP糖タンパク質 (P-glycoprotein: P-gp) の発現を抑制する可能性を明らかにした (図1)[2]．

3. ドラッグリポジショニングによる新しい肉腫治療薬の開発

我々は，既存薬の中から肉腫に有効な治療薬を見出し，ドラッグリポジショニングにより新しい治療法を確立することを目指して，肉腫の患者由来組織をマウスの大腿骨や大腿二頭筋に同所性移植する方法を考案し，肉腫の患者由来組織同所移植モデルを樹立した (図2)[2-4]．患者由来組織同所移植モデルは腫瘍の組織学的および

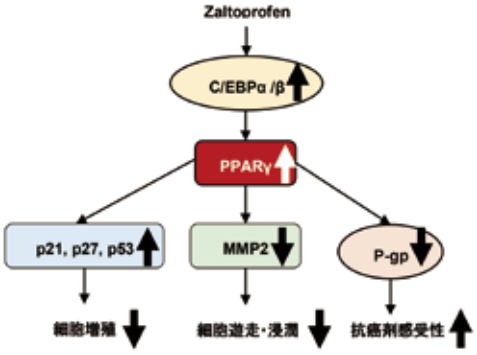


図1．肉腫におけるzaltoprofenによるPPARγを介した抗腫瘍効果のメカニズム

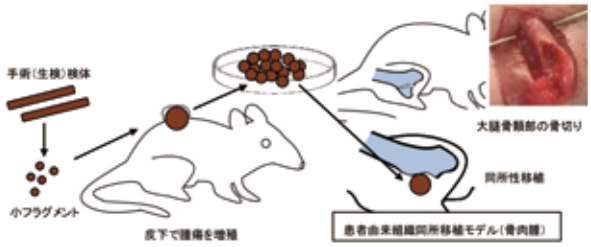


図2. 患者由来組織同所移植モデル (骨肉腫) 作成のシェーマ

遺伝学的特性を移植後も保有し，オリジナルの微小環境を再現できるため，従来の動物モデルと比較して，薬剤の治療効果の予測能が高く，研究結果が臨床に直結しやすいと考えられる．

Olaratumabは血小板由来成長因子受容体α (Platelet-derived growth factor receptor-α : PDGFRα) に対する分子標的薬である．その毒性の低さや既存の化学療法薬の効果を増強する可能性を示した基礎研究の結果をもとに，olaratumabと他の化学療法の併用療法の有用性が期待されている．我々は，未分化多形肉腫の患者由来組織同所移植モデルを用いて，olaratumabと軟部肉腫の標準化学療法レジメンであるdoxorubicin-ifosfamide (AI療法) やgemcitabine-docetaxel (GD療法) との併用療法の有用性を解析した結果，AIやGDに抵抗性であった腫瘍において，olaratumabを併用すると，腫瘍の増殖が停止し，壊死や増殖マーカー (Ki-67) 陽性細胞の有意な低下を認めることを報告した[3),4)]．

お　わ　り　に

我々は，肉腫における新しい治療法の開発を目指して，既存薬の中から肉腫に有効な薬剤を見出し，基礎的な解析と患者由来組織同所移植モデルを用いた解析を積極的に行ってきた．今回，有効な治療薬のない軟骨肉腫や薬剤耐性骨肉腫に対して，PPARγが新しい治療標的となる可能性や，その活性化がMMP2やp21, p27, p53などのがん抑制タンパク，P-gpの発現に作用する抗腫瘍メカニズムを明らかにした．PPARγを活性化するzaltoprofenなどの薬剤は既に他の疾患治療で臨床応用されており，ドラッグリポジショニングすることで臨床応用に繋げられることを期待している．また，olaratumabの肉腫に対する潜在的な治療効果に着目して，肉腫の標準治療薬にolaratumabを併用する治療戦略の可能性を見出し，患者由来組織同所移植モデルを用いて，その有用性を明らかにした．患者由来組織同所移植モデルは薬剤の治療効果の予測能が高いため，本研究結果が軟部肉腫に対する治療法となることを期待している．

我々の研究が，希少がんであるが故に30年以上も治療法が変わっていない肉腫治療において，新しい治療戦略を生み出すことに繋がることを期待している．

参　考　文　献

1）Higuchi T, Takeuchi A, Munesue S, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Inatani H, Shimozaki S, Kato T, Aoki Y, Abe K, Taniguchi Y, Aiba H, Murakami H, Harashima A, Yamamoto Y, Tsuchiya H. Anti-tumor effects of a nonsteroidal anti-inflammatory drug zaltoprofen on chondrosarcoma via activating peroxisome proliferator-activated receptor gamma and suppressing matrix metalloproteinase-2 expression. Cancer Med 7: 1944-1954, 2018

2）Higuchi T, Sugisawa N, Miyake K, Oshiro H, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Igarashi K, Kline Z, Bouvet M, Singh SR, Tsuchiya H, Hoffman RM. Pioglitazone, an agonist of PPARγ, reverses doxorubicin-resistance in an osteosarcoma patient-derived orthotopic xenograft model by downregulating P-glycoprotein expression. Biomed Pharmacother: 109356, 2019

3）Higuchi T, Miyake K, Sugisawa N, Oshiro H, Zhang Z, Razmjooei S, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Igarashi K, Bouvet M, Singh SR, Tsuchiya H, Hoffman RM. The combination of olaratumab with gemcitabine and docetaxel arrests a chemotherapy-resistant undifferentiated soft-tissue sarcoma in a patient-derived orthotopic xenograft mouse model. Cancer Chemother Pharmacol 83: 1075-1082, 2019

4）Higuchi T, Miyake K, Sugisawa N, Oshiro H, Zhang Z, Razmjooei S, Yamamoto N, Hayashi K, Kimura H, Miwa S, Igarashi K, Bouvet M, Singh SR, Tsuchiya H, Hoffman RM. Olaratumab combined with doxorubicin and ifosfamide overcomes individual doxorubicin and olaratumab resistance of an undifferentiated soft-tissue sarcoma in a PDOX mouse model. Cancer Lett 451: 122-127, 2019

Profile

樋口　貴史（ひぐち　たかし）

略歴

2009年	金沢大学医学部医学科卒業
2011年	金沢大学整形外科入局
2016年	日本整形外科学会整形外科専門医
2017年	University of California, San Diego（UCSD）客員研究員
2018年	金沢大学大学院　医学博士課程修了
2020年～	金沢赤十字病院整形外科副部長 金沢大学医学系協力研究員

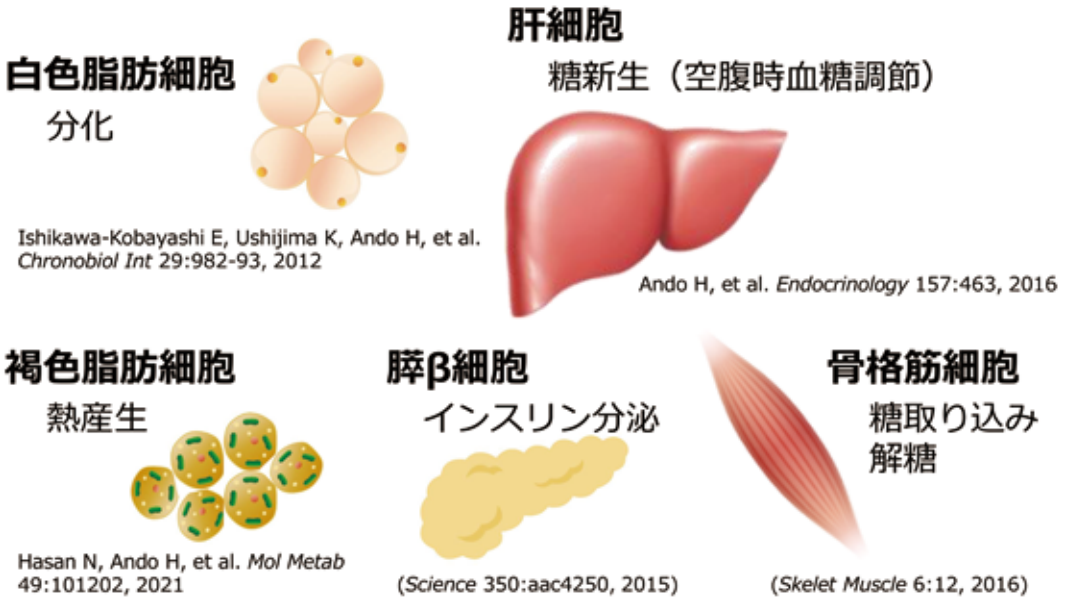
末梢体内時計障害の病態解明と治療法の開発

Elucidation of pathophysiology and treatment strategies of peripheral clock disruption

金沢大学医薬保健研究域医学系　細胞分子機能学　教授
安　藤　　仁

生体の様々な行動や生理機能には，約24時間を１周期とする概日リズム (circadian rhythm) が認められる．近年，この概日リズムは時計遺伝子群からなる細胞内体内時計によって発振されていることが明らかになった．哺乳類の体内時計の中枢は視床下部の視交叉上核に存在することは50年ほど前から知られていたが，時計遺伝子群の発見により，細胞内体内時計はほぼすべての細胞に存在することも判明した．視交叉上核の細胞内体内時計 (中枢時計) は，光刺激により時刻がセットされ，自律神経や液性因子を介して中枢時計以外の全身の細胞内体内時計 (末梢時計) にその時刻情報を発信している．したがって，末梢時計は，光刺激の影響のみならず，摂食や睡眠，運動など行動の影響も受けており，その上で各臓器の生理機能のリズムを直接的に制御している．

近年，交替勤務 (シフトワーク) は，高血圧，糖尿病，肥満，一部のがんなどの生活習慣病のリスクとなることが疫学的に明らかになった．我々は，その機序として，概日リズムを発振する細胞内体内時計の障害が関与することを明らかにしてきた．まず，肥満2型糖尿病モデルマウス[1]や2型糖尿病患者[2]では，それぞれ脂肪組織や末梢血白血球の時計遺伝子発現リズムが障害されていることを見出した．次に，それらの体内時計障害と肥満や2型糖尿病との因果関係を推測するために，代謝異常を認めない若齢マウス[3]や糖尿病のない健常人[4]を対象に体内時計機能を解析したところ，体内時計障害は肥満や2型糖尿病の発症に先行して認められることが判明した．さらに，照明条件を変更することにより慢性的に体内時計を障害したマウスでは，実際に体重増加や耐糖能悪化が認められること，時計遺伝子は脂肪細胞の分化や機能に必要であること，肝細胞の体内時計は空腹時血糖の日内リズムを制御していること[5]も明らかにした．したがって，体内時計の障害，特に脂肪組織や肝など末梢臓器における体内時計の機能 (図) の障害は，肥満や2型糖尿病の一因であると考えられる．



図．各臓器において細胞内体内時計が制御する生理機能（臓器特異的体内時計欠損マウスの表現型をもとに推察）

現代は24時間社会であり，健康に悪いとわかっていても体内時計障害が不可避である人は少なくない．そのような人では，当然，中枢時計と末梢時計の両者が障害されているわけだが，中枢時計は睡眠覚醒リズムにも影響することから，シフトワークや深夜勤務に従事する人の場合には治療標的にはし難い．一方，脂肪組織や肝のような末梢時計の体内時計であれば，睡眠覚醒リズムとは関係なく制御できる可能性がある．そこで我々は末梢時計を標的とした薬物療法の探索を開始し，マウスにおいて効果のある複数の薬物をすでに見出した[6]．現在，これらの薬物療法を臨床応用することにより，末梢体内時計を標的とした生活習慣病の予防・治療法の開発を目指している．

参 考 文 献

1）Ando H, et al.: Rhythmic messenger ribonucleic acid expression of clock genes and adipocytokines in mouse visceral adipose tissue. *Endocrinology* 146: 5631-6, 2005

2）Ando H, et al.: Clock gene expression in peripheral leucocytes of patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 52: 329-35, 2009

3）Ando H, et al.: Impairment of peripheral circadian clocks precedes metabolic abnormalities in ob/ob mice. *Endocrinology* 152: 1347-54, 2011

4）Ando H, et al.: Associations of metabolic parameters and ethanol consumption with messenger RNA expression of clock genes in healthy men. *Chronobiol Int* 27: 194-203, 2010

5）Ando H, et al.: Daily fasting blood glucose rhythm in male mice: A role of the circadian clock in the liver. *Endocrinology* 157: 463-9, 2016

6）Ando H, et al.: Indirect effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonist exendin-4 on the peripheral circadian clocks in mice. *PLoS One* 8: e81119, 2013

Profile

安藤　　仁（あんどう　ひとし）

略歴

1995年 3月 金沢大学医学部医学科卒業
1995年 4月 金沢大学大学院医学系研究科（内科系専攻内科学第一）入学
2000年12月 同　修了　博士(医学)
2001年 1月 金沢大学医学部附属病院内科　医員
2003年 4月 自治医科大学医学部薬理学講座　ポストドクター
2006年 4月 金沢大学医学部附属病院内科　医員
2007年 4月 金沢大学大学院医学系研究科　特任助教
2008年 3月 自治医科大学医学部薬理学講座臨床薬理学部門　講師
2009年 2月 自治医科大学医学部薬理学講座臨床薬理学部門　准教授
2016年 3月 金沢大学医薬保健研究域医学系細胞分子機能学　教授

生体リズムの分子機構

Molecular mechanisms of biological clock

京都大学　名誉教授
岡　村　　均

生物は時間という位相の中で生きている

時間はいつ始まるとも知れず，その終わりも見えないが，有限の命を定められた地上の生物は，自らの未来を予測する時間尺度として，地球の自転による24時間の明暗周期を採用した．これが生物時計であり，地球で生まれた生物の普遍的な特質として，進化に耐え，ヒトにまで受け継がれている．

時計遺伝子とクロノメタボリズム

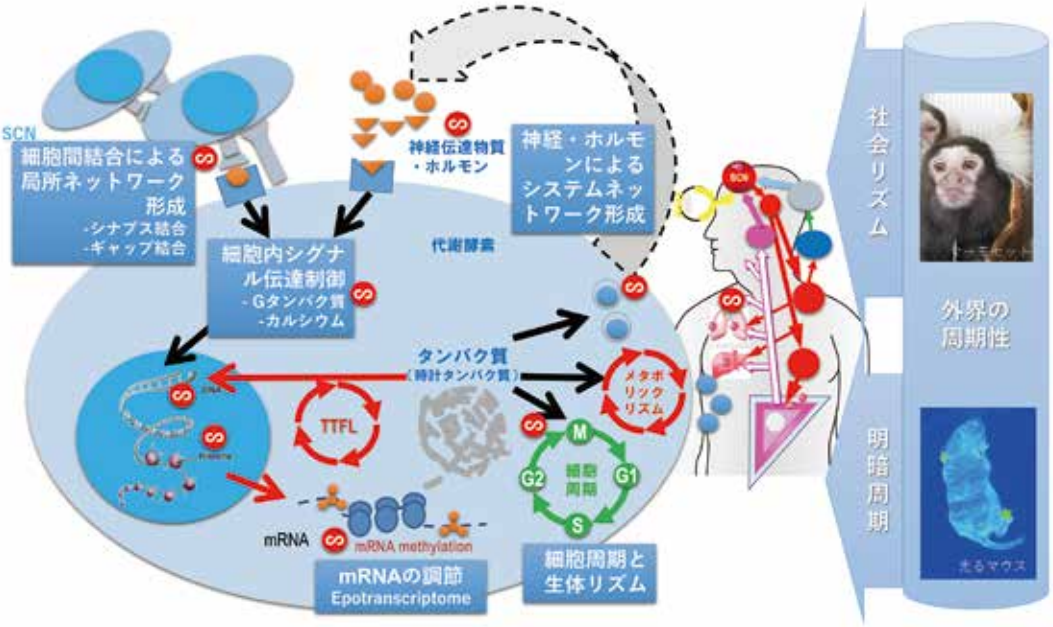
この生物時計が紡ぎだす生体リズムは，一日という外的時間に照応して自律した内的リズムを刻む機構である．細胞では，時計遺伝子としてDNAにコードされ，転写･翻訳フィードバックループで24時間周期で発現する．この細胞の時間は，組織，個体に張り巡らされ，メタボリズム (レドックス，アセチル化，メチル化，cAMP，カルシウムイオンなどのリズム) のリズムを巻き込み，全ての生命階層で時が刻まれる．この古典的転写クロックと新規メタボリッククロックのインターロック機構であるクロノメタボリズムが，基礎代謝を動的に管理し，生命機構に根源的な時間秩序を与えている分子機構と言える．

生体リズムの遺伝子・転写・RNA・シグナル伝達

我々は哺乳動物の時計遺伝子の単離・分子機構の解明により (Nature 1997, Cell 1997, Nature 2001, Science 2001)，転写振動がリズム形成の起点であることを明らかにした (Nat Com 2018)．その後の検索で，時計遺伝子の転写振動だけではリズムは減衰してしまうことを発見し，転写後のさらに高次の細胞間の制御機構がリズム発振には必須であることを初めて指摘した (Science 2003a)．近年，転写後制御の分子機構として，mRNA の内部メチル化修飾による生体リズムの周期の調節を明らかにし (Cell 2013)，この修飾がalternative splicingにより新たなリズム周期調節キナーゼを生み，周期を変動させるという新機構を提案した (PNAS 2018)．

現代のライフスタイルとリズム異常による疾病

街の皓々とした明かりと24時間ショップは現代のライフスタイルを象徴するイコンであるが，皮肉なことに，我々の内なるリズムを破壊し，不眠や生活習慣病の危険をもたらしている．この病態機構でも，我々は，高血圧 (Nature Med 2010)，ジェットラグ (Science 2013)，目覚めの分子機構 (Nat Com 2011, 2016)，細胞分裂のタイミング制御 (Science 2003b; Nat Com 2017) など，分子レベルでの解明に成功している．



なぜ朝めざめ，夜眠くなるのか？昼行性霊長類の生体リズム研究の必要性

このように，生体リズムと疾病の関係は，齧歯類を用いて明らかになりつつある．しかし，生体リズムに関しては，果たして夜行性の齧歯類が昼行性のヒトのモデルと言い切れるのであろうか．行動様式や代謝の位相が真反対であるだけでなく，睡眠の持続性も大きく異なる．さらに，臨床医学的観察により，ヒトにおける生体リズムの同調因子は，齧歯類のような光よりも，社会的因子が同調因子として作用すると言われている．この社会的同調因子は，視覚，聴覚，触覚など感覚作用を介すると考えられるが，その実態は，いまだ明らかではない．そこで我々は，近年，昼行性霊長類であるコモンマーモセットを生体リズムの実験動物とする試みを始めた．

ヒトで内因性リズムが分かったのは，約半世紀前にすぎない．1962年，若きフランスの探検家Michel Siffre氏は，アルプスの地下の洞窟に自ら2ヶ月間時間の手がかりの全くない状況下で住む実験に挑み，ヒトの内因性リズムが24.5－24.6時間と報告した．ヒトにも生物時計は確かにあるのである．

本講演においては，遺伝子，RNA，タンパク質，細胞，から個体レベルにまたがる生体時計の動的ネットワークシステムと，その破綻による疾病機構を，齧歯類のみならず霊長類の実験結果から考察する．

参　考　論　文

1）Doi M, et al. Non-coding cis-element of Period2 is essential for maintaining organismal circadian behaviour and body temperature rhythmicity. *Nature Com*, 10: 2563, 2019.

2）Chao H-W et al. Circadian clock regulates hepatic polyploidy by modulating Mkp1-Erk1/2 signaling pathway. *Nature Com* 8: 2238, 2017.

3）Yamaguchi Y et al. Mice genetically deficient in vasopressin V1a and V1b receptors are resistant to jet lag. *Science* 342: 85-90, 2013.

4）Fustin JM et al. RNA-methylation-dependent RNA processing controls the speed of the circadian clock. *Cell* 155: 793-806, 2013.

5）Doi M et al. Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient mice involves dysregulated adrenal Hsd3b6. *Nature Med* 16: 67-74, 2010.

6）Matsuo T et al. Control mechanism of the circadian clock for timing of cell division in vivo. *Science* 302: 255-259, 2003.

Profile

岡村　　均（おかむら　ひとし）

履歴

生年月日：昭和27年12月2日生（滋賀県）

勤務先：京都大学大学院薬学研究科（京都市左京区吉田下阿達町46-29　電話：075-753-9552）

学歴・職歴：昭和54年 3月　京都府立医科大学医学部卒業
昭和54年 5月　国立岡山病院小児医療センター
昭和56年 4月　京都府立医科大学医学部第二解解剖学教室助手
昭和62年　同講師、平成2年　同助教授
昭和62年 6月　フランス国立医学研究所 (INSERM, Lyon)、フランス国立科学研究所 (CNRS, Gif-sur-Yvette/Paris) へ留学
平成 7年 6月　神戸大学医学部教授（解剖学第二講座）
平成12年 4月　神戸大学大学院医学系研究科教授（脳科学講座分子脳科学分野）（平成20年3月まで）
平成19年 5月　京都大学大学院薬学研究科教授（医薬創成情報科学講座システムバイオロジー分野）
平成30年 4月　京都大学大学院薬学研究科分子脳科学研究室特任教授。現在に至る。

学　位：医学博士（京都府立医科大学）

称　号：平成19年 5月　神戸大学名誉教授
平成30年 4月　京都大学名誉教授

受賞歴：平成11年 7月　第13回塚原仲晃記念賞
平成13年 2月　第17回井上学術賞
平成15年11月　日本医師会医学賞
平成16年10月　井植記念賞
平成19年 4月　紫綬褒章
平成21年 5月　Aschoff-Ruler Prize
平成28年 2月　東レ科学技術賞

所属学会：日本時間生物学会

専門分野：生体リズムの分子機構

中枢概日時計の神経メカニズム

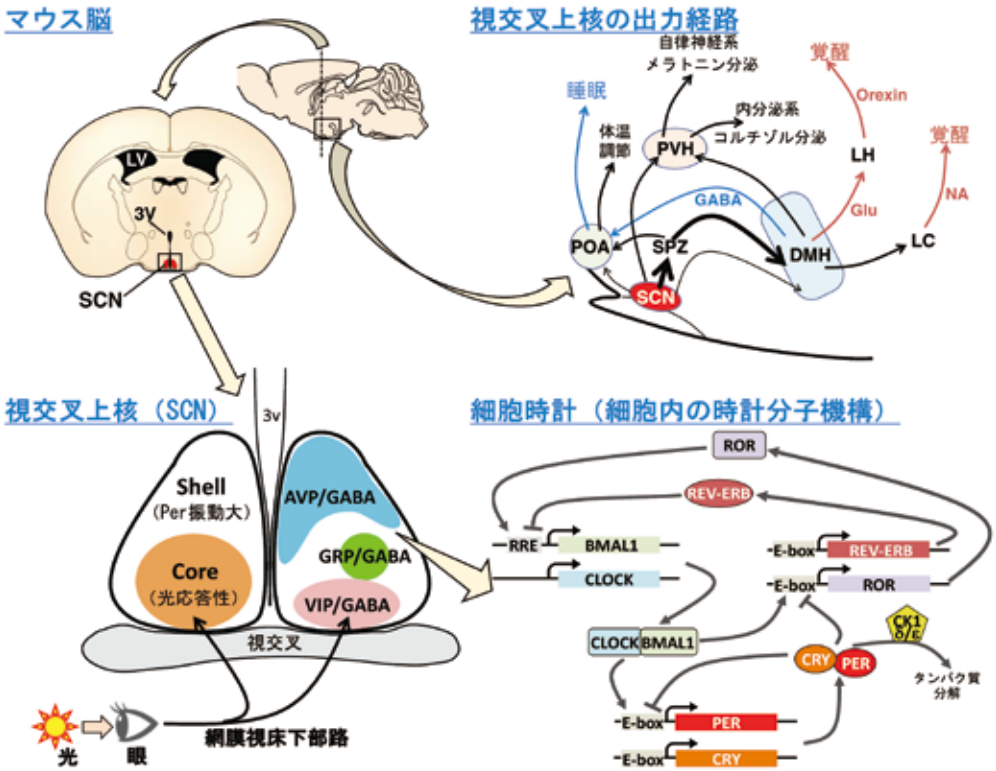
Neural mechanisms underlying the central circadian clock

金沢大学医薬保健研究域医学系　統合神経生理学　教授
三　枝　理　博

哺乳類の概日（サーカディアン）リズム制御中枢は視床下部・視交叉上核（suprachiasmatic nucleus: SCN）である．視交叉上核は中枢概日時計として機能して全身に時刻の情報を送り，様々な生体機能を調節する．しかしその内因性周期は24時間から少しずれており（概ね１日），網膜視床下部路を介して伝わる外界の明暗（昼夜）サイクルに同調する（光同調）．概日時計システムは，地球の自転に伴う24時間周期の昼夜変化を予測して行動や体内環境を最適化するために進化した．一方現代社会では，時差や夜間勤務，生活習慣の乱れにより，概日リズムの変調は誰にでも起こりうる問題である．これは睡眠障害のみならず，気分障害，肥満・メタボリックシンドローム，がん等，様々な疾患・健康障害のリスクを増大する．したがって，概日リズム発振のメカニズムを理解し，概日リズム変調の効果的な予防方法・対処方法を見つけることは，大変重要である．

視交叉上核は約2万のニューロンよりなる神経ネットワークである．2017年のノーベル生理学医学賞が「概日リズムを生み出す遺伝子・分子メカニズムの発見」に授与されたように，個々の細胞内で概日リズムを刻む分子機構（細胞時計）については，これまでにかなりの部分が明らかになった．一方で，視交叉上核が堅牢で安定した概日リズムを発振するためには，細胞時計だけでは十分でなく，視交叉上核内での細胞間コミュニケーションが必要不可欠であるが，このような神経ネットワークの動作原理はあまり明らかになっていない．

視交叉上核は大きく二つの領域，core（中核）とshell（外殻）に分けられ，さまざまなタイプのニューロンを含む．ほぼ全ての視交叉上核ニューロンはGABAを含有するが，GABAに加えて神経ペプチドを共発現するニューロンが数種類ある．血管作動性腸管ペプチド（vasoactive intestinal polypeptide: VIP）産生ニューロン，バソプレシ



ン（arginine vasopressin: AVP）産生ニューロンはそれぞれcore，shellの代表的なニューロンである．VIPは視交叉上核ニューロン間の同調に重要で，その欠損により概日リズムに大きな異常が生じる．網膜視床下部路の直接の入力を受け，光同調においても重要な役割を果たすと考えられている．しかし，VIP放出の時刻や作用機序など，詳細は明らかになっていない．一方AVPは，視交叉上核での発現や分泌が大きな日内変動を示すことが古くから知られている．しかしAVPやAVP受容体が欠損しても概日リズム自体には大きな影響が現れないことから，視交叉上核からの出力を担うと考えられていた．

我々は視交叉上核ネットワークのメカニズムを理解する目的で，視交叉上核ニューロンの中で特定のタイプのニューロンのみに遺伝子操作を加えて細胞時計の性質を変化させ，概日行動リズムにどのような異常が現れるかを検討してきた．その結果，視交叉上核からの出力系であり，概日リズムの発振自体には必要ないと見なされていたAVPニューロンが，視交叉上核神経ネットワークによる概日リズムの発振・周期決定に中心的な役割を担うことを見出した．また，AVPニューロンから放出されるGABAが，視交叉上核ニューロンの神経活動を適切な時間帯に限定させ，動物が行動を起こす時間を設定することが分かってきた．現在，視交叉上核ニューロンの活動パターンを生体内でニューロンタイプ特異的に計測することに取り組んでいる．上述のように作成した種々の概日リズム異常マウスにおいて視交叉上核の神経活動がどのように変化しているかを明らかにすることで，細胞・神経ネットワークレベルでの異常を行動リズムの異常と結びつけることができると考えている．

中枢概日時計の周期が24時間から大きく外れると，外界の昼夜サイクルに合わせることが難しくなる．実際，俗に言う宵っ張りの朝寝坊（夜型傾向）は概日周期が長いことが一因と考えられている．一方，時差ボケでは中枢概日時計の時刻が外界の時刻とずれている（位相がずれている）．歳をとると眠りが浅くなるのは，中枢概日時計の刻みが弱い（振幅が小さい）ためと考えられる．我々のこれまでの研究で，視交叉上核神経ネットワークレベルでは，AVPニューロンが概日リズムの振幅や周期を調節することが分かってきた．周期，位相，振幅，それぞれがどのように制御されているのか，中枢概日時計のメカニズムをさらに正確に理解することで，概日時計の乱れに起因するさまざまな健康障害・疾患に対し，最も適切な改善・治療法を見出すことができるようになると考えている．

参　考　文　献

1）Mieda M, et al. Cellular clocks in AVP neurons of the SCN are critical for interneuronal coupling regulating circadian behavior rhythm. *Neuron* 85, 1103-1116 (2015).

2）Mieda M, et al. Manipulating the cellular circadian period of arginine vasopressin neurons alters the behavioral circadian period. *Curr. Biol.* 26, 2535-2542 (2016).

3）Mieda M. The Network Mechanism of the Central Circadian Pacemaker of the SCN: Do AVP Neurons Play a More Critical Role Than Expected? Front. *Neurosci*. 13, 139 (2019).

4）Maejima T, et al. GABA from vasopressin neurons regulates the time at which suprachiasmatic nucleus molecular clocks enable circadian behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 118, e2010168118 (2021).

Profile

三枝　理博（みえだ　みちひろ）

略歴

1992年	東京大学理学部卒業
1994年	同大学院理学系研究科修士課程修了
1997年	同大学院理学系研究科博士課程修了　博士（理学）
1997年	慶應義塾大学医学部助手
1998年	理化学研究所脳科学総合研究センター研究員
2001年	テキサス大学サウスウェスタン医学センターHFSPフェロー
2004年	東京医科歯科大学難治疾患研究所助教
2008年	金沢大学医薬保健研究域医学系准教授
2017年	金沢大学医薬保健研究域医学系教授

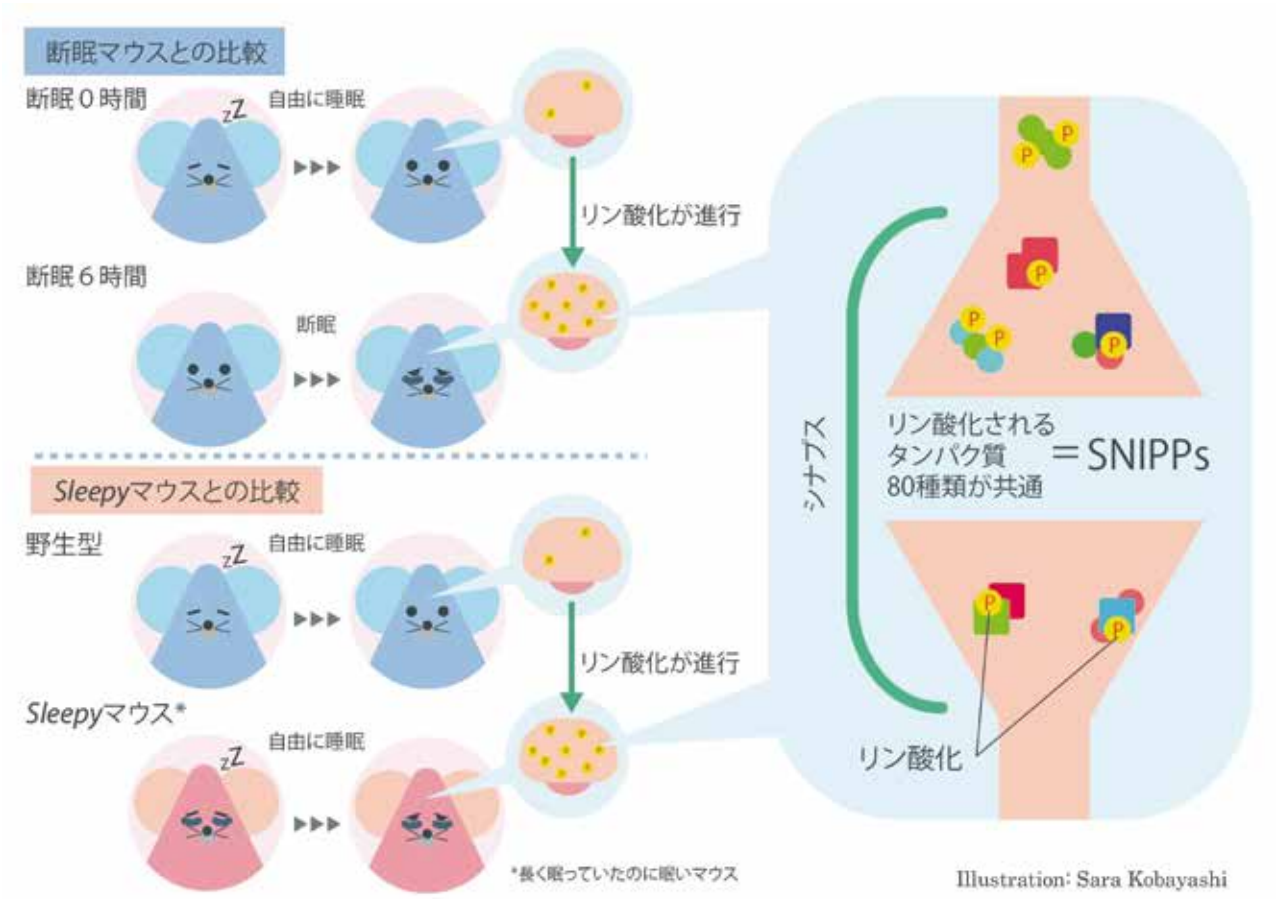
睡眠覚醒の謎に挑む

Toward the Mysteries of Sleep

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IIIS)　機構長
柳　沢　正　史

睡眠覚醒は中枢神経系を持つ動物種に普遍的な現象であるが，その機能と制御メカニズムは，いまだ謎に包まれている．覚醒系を司る神経ペプチド「オレキシン」の発見をひとつの契機として新しい睡眠学が展開され，近年では睡眠覚醒のスイッチングを実行する神経回路や伝達物質が解明されつつある．2014年には，内因性覚醒系を特異的に抑える新しいタイプの不眠症治療薬として，オレキシン受容体拮抗薬が上市された．また，覚醒障害ナルコレプシーの根本病因がオレキシンの欠乏であることが判明しており，オレキシン受容体作動薬はナルコレプシーの病因治療薬，さらには種々の原因による過剰な眠気を抑制する医薬となることが期待されている．

一方，睡眠覚醒調節の根本的な原理，つまり「眠気」(睡眠圧)の脳内での実体とはいったい何なのか，またそもそもなぜ睡眠が必要なのか等，睡眠学の基本課題は全く明らかになっていない．私たちはこのブラックボックスの本質に迫るべく，ランダムな突然変異を誘発したマウスを8,000匹以上作成し，脳波測定により睡眠覚醒異常を示す少数のマウスを選別して原因遺伝子変異を同定するという探索的な研究を行なってきた．このフォワード･ジェネティクス研究の進展により，睡眠覚醒制御メカニズムの中核を担うと考えられる複数の遺伝子の同定に成功し，現在その機能解析を進めている．最近，フォワード・ジェネティクスによって同定されたSleepy変異マウスと断眠マウスの解析から，シナプス蛋白質の累積的リン酸化状態が睡眠圧の本態の一部である可能性が提示された．本講演では，筑波大学WPI-IIISの私どものラボにおける睡眠覚醒の謎への探索的アプローチを紹介する．



References

1）Funato et al. Forward-genetics analysis of sleep in randomly mutagenized mice. *Nature* 539: 378-383, 2016

2）Wang et al. Quantitative phosphoproteomic analysis of the molecular substrates of sleep need. *Nature* 558: 435-439, 2018

3）Irukayama et al. A non-peptide orexin type-2 receptor agonist ameliorates narcolepsy-cataplexy symptoms in mouse models. *Natl. Acad. Sci. USA.* 115: 6046-6051, 2018

4）Honda et al. A single phosphorylation site of SIK3 regulates daily sleep amounts and sleep need in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 115: 10458-10463, 2018

5）Iwasaki et al. Induction of mutant Sik3 Sleepy allele in neurons in late infancy increases sleep need. *J. Neurosci.* 41: 2733-2746, 2021.

Profile

柳沢　正史（やなぎさわ　まさし）

略歴：

1985年	筑波大学医学専門学群卒業
1988年	筑波大学大学院医学研究科 博士課程修了（医学博士）
1989年	筑波大学基礎医学系薬理学 講師
1991年	京都大学医学部第一薬理学 講師
1991年	テキサス大学サウスウェスタン医学センター 准教授 兼 ハワードヒューズ医学研究所 准研究員
1996年	同大学 教授 兼 同研究所 研究員（2014年3月まで）
1998年	The Patrick E. Haggerty Distinguished Chair in Basic Biomedical Science, UTSW
2001年	ERATO「柳沢オーファン受容体プロジェクト」総括責任者（2007年3月まで）
2010年	内閣府 最先端研究開発支援プログラム（FIRST）中心研究者（2014年3月まで） 筑波大学 教授兼任
2012年	文部科学省 WPIプログラム 国際統合睡眠医科学研究機構（WPI-IIIS）機構長
2014年	テキサス大学サウスウェスタン医学センター 客員教授

主な受賞歴：

2003年	米国科学アカデミー正会員に選出
2016年	紫綬褒章
2017年	エルウィン・フォン・ベルツ賞（ベーリンガーインゲルハイム社）
2018年	朝日賞（朝日新聞文化財団）
2018年	慶應医学賞（慶應義塾医学振興基金）
2019年	高峰記念第一三共賞（第一三共生命科学研究振興財団）
2019年	文化功労者

MEMO